의약품 품목변경허가 보고서

<table>
<tr><td colspan="2">접수일자</td><td>2025.03.25.</td><td>접수번호</td><td>20250057544</td></tr>
<tr><td colspan="2">변경신청사항</td><td colspan="3">효능·효과(영유아 대상 연령확대) 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">신 청 인 (회사명)</td><td colspan="3">씨에스엘코리아(유)</td></tr>
<tr><td colspan="2">제 품 명</td><td colspan="3">플루셀박스쿼드프리필드시린지(세포배양인플루엔자표면항원백신)</td></tr>
<tr><td colspan="2">주성분명
(원료의약품등록번호)</td><td colspan="3">정제불활화인플루엔자바이러스항원 A형 및 B형</td></tr>
<tr><td colspan="2">제조/수입 품목</td><td>□ 제조 ■ 수입</td><td>전문/일반</td><td>■ 전문 □ 일반</td></tr>
<tr><td colspan="2">제형/함량</td><td colspan="3">제형 : 용액주사제
함량 : 프리필드시린지(0.5밀리리터) 중
· 정제불활화인플루엔자바이러스항원A형[A/Idaho/07/2018(H1N1)] 15㎍
· 정제불활화인플루엔자바이러스항원 A형[A/Indiana/08/2018(H3N2)] 15㎍
· 정제불활화인플루엔자바이러스항원B형(B/Singapore/INFTT-16-0610/2016) 15㎍
· 정제불활화인플루엔자바이러스항원B형[B/Iowa/06/2017] 15㎍</td></tr>
<tr><td rowspan="3">기
허가
사항</td><td>허가일자</td><td colspan="3">2024.08.06.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">2세 이상 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td rowspan="5">변경
허가
사항</td><td>변경허가일자</td><td colspan="3">2025.07.04.</td></tr>
<tr><td>효능·효과</td><td colspan="3">(변경) 6개월 이상 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방</td></tr>
<tr><td>용법·용량</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>사용상의
주의사항</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td>허가조건</td><td colspan="3">붙임 참조</td></tr>
<tr><td colspan="2">국외 허가현황</td><td colspan="3">미국(2021.10.06.), 캐나다(2022.03), 대만(2022.06), 호주(2023.07), 영국(2023.10) 등</td></tr>
<tr><td colspan="2">허가부서</td><td>바이오의약품정책과
바이오허가TF</td><td>허가담당자</td><td>최선림 심사원, 이내리 연구관, 박현정 팀장</td></tr>
<tr><td colspan="2">심사부서</td><td>생물제제과
바이오의약품품질관리과</td><td>심사담당자</td><td>(안유) 이유진 심사원, 이연희 연구관, 김재욱 과장
(RMP) 신용관 주무관, 김영림 연구관, 안광수 과장</td></tr>
<tr><td colspan="2">GMP*
평가부서</td><td>-</td><td>GMP 담당자</td><td>-</td></tr>
</table>

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 변경허가사항 (변경 항목만 작성)

○ 효능·효과

6개월 이상 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방

○ 용법·용량

1. 투여일정 및 용량

연령	용량	투여 일정
6개월부터 8세까지	0.5 mL씩 1회 또는 2회* 용량	2회 용량인 경우, 최소 4주 간격을 두고 투여
9 세 이상	1회 용량, 0.5 mL	해당 없음

*이전에 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 9세 미만의 소아의 경우, 2회 접종한다.

2. 투여방법

프리필드시린지에 부착된 주사기로 상완삼각근의 발달이 덜 된 소아의 경우 대퇴부 전외측, 그 외의 소아 및 성인의 경우 상완삼각근에 근육주사한다.

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것

접종 전에 피접종자에 대하여 문진 및 시진을 하고 필요하다고 인정되는 경우에는 청·타진 등의 방법을 통해 건강상태를 조사하며 피접종자가 다음의 경우에는 접종하지 않는다.

1) 이 백신의 주성분, 첨가제 및 기타 제조에 사용된 물질에 과민반응을 나타내는 자

2) 이전에 인플루엔자백신 접종으로 과민반응을 나타낸 자

3) 열성질환 또는 급성 감염 환자의 경우 접종을 연기한다.

4) 이전에 인플루엔자백신 접종 후 6주 이내에 길랭-바레 증후군이나 다른 신경이상을 나타낸 자

5) 이전에 접종에서 아나필락시스 반응을 나타낸 자

6) 기타 이 백신의 접종실시가 부적당한 상태에 있는 자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

다른 근육 주사용 백신과 마찬가지로, 혈소판감소증 혹은 응고장애가 있는 자에게는

근육주사 후 출혈이 발생할 수 있으므로 주의하여야 한다.

3. 이상사례

1) 임상시험

본 항에 기술된 약물이상반응은 다음 빈도 용어를 따른다: 매우 흔하게 (≥1/10), 흔하게 (≥1/100 ~ <1/10), 흔하지 않게 (≥1/1,000 ~ <1/100), 드물게 (≥1/10,000 ~ <1/1,000), 매우 드물게 (<1/10,000), 알 수 없음 (현재 자료로 평가할 수 없음).

(1) 18세 이상 성인

18세 이상 성인에서 이 백신의 안전성은 미국에서 수행된 무작위 배정, 이중 눈가림, 대조 시험(Study V130_01)에서 평가되었다. 안전성 분석군에는 18세 이상 성인 총 2,680명이 포함되었다: 18세 이상 64세 이하 성인 1,340명과 65세 이상 성인 1,340명.

이 시험에서, 시험대상자들은 이 백신 또는 B형 바이러스주 항원이 다른 3가 대조 백신(TIVc)의 2가지 제제 중 하나를 투여받았다 (이 백신 N=1334, TIV1c(B/Yamagata 균주 포함) N=677 또는 TIV2c(B/Victoria 균주 포함) N= 669).

이 시험에서, 예상된(solicited) 국소 및 전신 약물이상반응은 백신 접종 후 7일 동안 수집되었으며 자세한 약물이상반응은 표 1에 제시되어 있다. 전체적으로, 18세 이상 성인에서 가장 흔하게 보고된(≥10%) 약물이상반응은 주사 부위 통증, 두통, 피로, 주사 부위 홍반, 근육통 및 주사 부위 경화 순이었다. 국소 및 전신 약물이상반응은 대부분 접종 후 2일에서 4일째까지 발생하여 7일 이전에 대부분 소실되었다.

표 1. 이 백신을 투여한 후 7일 이내에 성인 및 고령자 안전성 분석군에서 보고된 예상된 약물이상반응[a] 발생률 (Study V130_01).

기관계 분류 (SOC)	18세 이상 성인		18세 이상 64세 이하 성인	65세 이상 고령자
	N[b]=1319		N[b]=663	N[b]=656
	전체 n (%)	중증[C] n (%)	n (%)	n (%)
대사 및 영양 장애				
식욕 감소	81 (6.1%)	3 (0.2%)	55 (8.3%)	26 (4.0%)
각종 신경계 장애				
두통	185 (14.0%)	8 (0.6%)	124 (18.7%)	61 (9.3%)
각종 위장관 장애				
오심	89 (6.7%)	3 (0.2%)	64 (9.7%)	25 (3.8%)
설사	77 (5.8%)	7 (0.5%)	49 (7.4%)	28 (4.3%)
구토	23 (1.7%)	1 (0.14%)	17 (2.6%)	6 (0.9%)
근골격 및 결합 조직 장애				
근육통	156 (11.8%)	6 (0.5%)	102 (15.4%)	54 (8.2%)
관절통	90 (6.8%)	6 (0.5%)	54 (8.1%)	36 (5.5%)

전신 장애 및 투여 부위 병태				
주사 부위 통증	443 (33.6%)	3 (0.2%)	301 (45.4%)	142 (21.6%)
주사 부위 홍반	167 (12.7%)	0	89 (13.4%)	78 (11.9%)
피로	178 (13.5%)	9 (0.7%)	118 (17.8%)	60 (9.1%)
주사 부위 경화	134 (10.2%)	0	77 (11.6%)	57 (8.7%)
주사 부위 반상 출혈	56 (4.2%)	0	25 (3.8%)	31 (4.7%)
오한	70 (5.3%)	3 (0.2%)	41 (6.2%)	29 (4.4%)
발열 (≥38.0℃)	7 (0.5%)	0	5 (0.8%)	2 (0.3%)

a 백신 투여 후 7일 이내에 보고된 모든 예상된 국소 및 전신 약물이상반응이 포함되어 있다.
[b] N = 안전성 분석군(solicited safety set)에 포함된 시험대상자 수(분석에서 제외된 대상자 미포함)
[c] 중증(Severe; Grade 3): 정상적인 일상 활동을 수행할 수 없음; 주사 부위 홍반, 경화, 반상 출혈의 경우, 직경 100 mm 초과; 구토의 경우, 수액 정맥 주사 필요; 설사의 경우, 24시간 이내 6회 이상 설사 또는 수액 정맥 주사 필요; 발열의 경우, 40℃ 이상

백신 접종 후 21일 이내에 발생한 예상하지 못한 이상사례는 이 백신 투여군 213명(16.1%), TIV1c군 99명(14.7%), TIV2c군 110명(16.5%)에서 보고되었다. 이 백신의 약물이상반응은 52명(3.9%)에서 98건 보고되었으며 1% 이상 비율로 가장 빈번하게 보고된 SOC는 전신 장애 및 투여 부위 병태로 34명(2.6%)에서 보고되었다. 이 백신의 18세 이상 성인에서 나타난 약물이상반응은 다음과 같으며 모두 흔하지 않게(≥0.1% 이고 <1%) 보고되었다.

- 각종 위장관 장애 : 오심, 상복부 통증
- 전신장애 및 투여부위 병태 : 주사 부위 출혈, 피로, 주사부위 멍, 주사부위 통증, 주사부위 홍반, 주사부위 경화, 오한, 인플루엔자 유사 질병, 발열, 무력증, 경화, 주사부위 온감, 병감(권태), 통증
- 감염 및 기생충 감염 : 기관지염, 비인두염, 상기도 감염, 바이러스 감염
- 손상, 중독 및 시술 합병증 : 타박상
- 대사 및 영양장애 : 식욕감소
- 근골격 및 결합조직 장애 : 근육통, 관절통, 근육연축, 경부 통증, 사지 통증
- 신경계 장애 : 두통, 어지러움, 작열감, 지각 이상
- 정신 장애 : 불면증
- 호흡기, 흉곽 및 종격장애 : 기침, 콧물, 코막힘 구인두 통증, 객혈, 부비동 울혈, 재채기
- 피부 및 피하조직 장애 : 반상 출혈, 홍반, 다한증

백신 접종 후 6개월 이내에 발생한 중대한 이상사례는 이 백신 투여군에서 52건(3.9%)이 보고되었으며, 이 중 이 백신과 연관된 중대한 약물이상반응은 없었다.

(2) 생후 6개월 이상 17세 이하 소아

Study V130_03은 미국에서 수행된 무작위 배정, 이중 눈가림, 대조 시험이었다. 안전성 분석군에는 4세 이상 17세 이하 소아 총 2,332명이 포함되었다: 4세 이상 8세 이하 소아 1,161명과 9세 이상 17세 이하 소아 1,171명.

이 시험에서, 시험대상자는 이 백신 또는 B형 바이러스주 항원이 다른 3가 대조 백신의 2가지 제제 중 하나를 투여받았다 (이 백신 N=1,159, TIV1c(B/Yamagata 균주 포함) N=593 또는 TIV2c(B/Victoria 균주 포함) N= 580). 9세 이상 17세 이하 소아는 이 백신 또는 대조 백신을 단회 투여받았다. 4세 이상 8세 이하 소아는 시험대상자의 이전 인플루엔자 백신 접종 이력에 따라 이 백신 또는 대조 백신을 1회 또는 (4주 간격으로) 2회 투여받았다.

이 시험에서, 예상된 국소 및 전신 약물이상반응은 백신 투여 후 7일 동안 수집되었다.

이 백신 및 대조백신을 2차 투여받은 소아에서, 백신 접종 후 7일까지 관찰하였을 때 백신 2차 접종 후 최소한 한 번 이상 예상된 약물이상반응이 발생한 비율(QIVc: 58%, TIV1c: 60%, TIV2c: 58%)이 1차 접종 후에 관찰된 것(QIVc: 69%, TIV1c: 68%, TIV2c: 63%)보다 더 낮았다.

예상된 국소 및 전신 약물이상반응은 대부분 접종 후 6시간에서 2일째까지 발생하여 7일 이전에 대부분 소실되었다. 자세한 약물이상반응은 표 2에 제시되어 있다.

표 2. 4세 이상 17세 이하 안전성 분석군에서 이 백신을 투여한 후 7일 이내에 보고된 예상된 약물이상반응[a] 발생률 (Study V130_03)

기관계 분류 (SOC)	4세 이상 17세 이하 소아 (1차 또는 2차 투여 후)		4세 이상 5세 이하 소아 (1차 또는 2차 투여 후)	6세 이상 8세 이하 소아 (1차 또는 2차 투여 후)	9세 이상 17세 이하 소아
	N[b]=1135		N[b]=182	N[b]=374	N[b]=579
	전체 n (%)	중증[c] n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
대사 및 영양 장애					
식욕 감소	90 (9%)	1 (<1%)	-	39 (10%)	51 (9%)
각종 신경계 장애					
두통	186 (20%)	8 (1%)	-	59 (16%)	127 (22%)
각종 위장관 장애					
오심	90 (9%)	6 (1%)	-	35 (9%)	55 (9%)
설사	47 (4%)	1 (<1%)	10 (5%)	15 (4%)	22 (4%)
구토	39 (3%)	2 (<1%)	10 (5%)	19 (5%)	10 (2%)
근골격 및 결합 조직 장애					
근육통	150 (16%)	5 (1%)	-	56 (15%)	94 (16%)
관절통	55 (6%)	0	-	19 (5%)	36 (6%)
전신 장애 및 투여 부위 병태					
주사 부위 통증/압통	562 (59%) /100 (55%)	9 (1%) /3 (2%)	99 (54%)	228 (61%)	334 (58%)
주사 부위 홍반	244 (21%)	6 (1%)	41 (23%)	93 (25%)	110 (19%)

피로	163 (17%)	10 (1%)	-	59 (16%)	104 (18%)
주사 부위 경화	187 (16%)	1 (<1%)	27 (15%)	72 (19%)	88 (15%)
주사 부위 반상 출혈	84 (7%)	1 (<1%)	20 (11%)	40 (10%)	24 (4%)
식습관 변화	25 (14%)	1 (1%)	25 (14%)	-	-
졸림	39 (21%)	2 (1%)	39 (21%)	-	-
자극 과민성	35 (19%)	3 (2%)	35 (19%)	-	-
오한	71 (6%)	3 (<1%)	12 (7%)	16 (4%)	43 (7%)
발열 (≥38.0℃)	39 (3%)	1 (1%)	10 (5%)	22 (6%)	7 (1%)

[a] 백신 투여 후 7일 이내에 보고된 모든 예상된 국소 및 전신 약물이상반응이 포함되어 있다.

[b] N = 안전성 분석군(solicited safety set)에 포함된 시험대상자 수(분석에서 제외된 대상자 미포함)
[c] 중증(Severe): 정상적인 일상 활동을 수행할 수 없음; 주사 부위 홍반, 경화, 반상 출혈의 경우, 4세 이상 5세 이하 소아에서는 직경 50 mm 초과/6세 이상 소아에서는 직경 100 mm 초과; 구토의 경우, 수액 정맥 주사 필요; 설사의 경우, 24시간 이내 6회 이상 설사 또는 수액 정맥 주사 필요; 발열의 경우, 40℃ 이상

백신 접종 후 21일 이내에 발생한 예상하지 못한 이상사례는 이 백신 투여군 279명(24.3%)에서 보고되었다. 1% 이상 보고된 이상사례는 기침, 상기도 감염, 두통, 인플루엔자 유사 질병, 구인두 통증, 구토, 비인두염, 코막힘, 콧물, 발열, 주사부위 출혈, 연쇄상 구균 인두염, 설사, 피로 이었다. 최소 한건 이상 예상하지 못한 약물이상반응을 보고한 대상자는 56명(4.9%)이었으며, 1% 이상 보고된 약물이상반응은 두통(1.1%), 주사부위 출혈(0.5%) 이었다.

백신 접종 후 6개월 이내에 발생한 중대한 이상사례는 이 백신 투여군에서 6명(0.5%)에서 7건이 보고되었으며, 이 중 이 백신과 연관된 중대한 약물이상반응은 없었다.

Study V130_12는 2세 이상 17세 이하 소아를 대상으로 한 다국가, 무작위배정, 관찰자 눈가림 시험이었다. 안전성 분석군에는 이 백신을 투여받거나(N=2,258) 인플루엔자 백신이 아닌 대조 백신을 투여받은(N=2,255) 2세 이상 17세 이하 소아 총 4,513명이 포함되었다. 9세 이상 17세 이하 소아는 이 백신 또는 대조 백신을 단회 투여받았다. 2세 이상 8세 이하 소아는 시험대상자의 이전 인플루엔자 백신 접종 이력에 따라 이 백신 또는 대조 백신을 1회 또는 (4주 간격으로) 2회 투여받았다.

예상된 국소 및 전신 약물이상반응은 백신 투여 후 7일 동안 수집되었다.

이 백신을 2회 투여받은 소아에서, 백신 접종 후 6시간 이후부터 7일까지 보고된 예상된 국소 및 전신 약물이상반응 발생률은 일반적으로 1차 접종 후(2세 이상 5세 이하: 46.7%, 6세 이상 8세 이하: 46.8%)와 비교하여 2차 접종 후(2세 이상 5세 이하: 39.1%, 6세 이상 8세 이하: 37.6%)가 더 낮았다.

국소 및 전신 약물이상반응은 대부분 접종 후 3일 이내 발생하여 7일 이전에 대부분 소실되었다. 소아 안전성 분석군에서 보고된 예상된 약물이상반응은 표 3에 제시되어 있다.

표 3. 이 백신을 투여한 후 7일 이내에 소아 분석군에서 보고된 기관계 분류(SOC)에 따른 예상된 약물이상반응[a] 발생률 (Study V130_12)

기관계 분류 (SOC)	2세 이상 17세 이하 소아 (1차 또는 2차 투여 후)		2세 이상 5세 이하 소아 (1차 또는 2차 투여 후)	6세 이상 8세 이하 소아 (1차 또는 2차 투여 후)	9세 이상 17세 이하 소아
	N[b]=2255		N[b]=580	N[b]=564	N[b]=1111
	전체 n (%)[c]	중증 n (%)[g]	n (%)[c]	n (%)[c]	n (%)[c]
대사 및 영양 장애					
식욕 감소[d]	154 (9.2%)	8 (0.5%)	-	60 (10.6%)	94 (8.5%)
각종 신경계 장애					
두통[d]	278 (16.7%)	17 (1.0%)	-	77 (13.8%)	201 (18.1%)
각종 위장관 장애					
설사	156 (6.9%)	10 (0.4%)	48 (8.3%)	26 (4.6%)	82 (7.4%)
오심[d]	95 (5.7%)	2 (0.1%)	-	29 (5.2%)	66 (6.0%)
구토	89 (4.0%)	10 (0.4%)	28 (4.8%)	28 (5.0%)	33 (3.0%)
근골격 및 결합 조직 장애					
관절통[d]	108 (6.5%)	6 (0.4%)	-	29 (5.2%)	79 (7.1%)
근육통	84 (5.0%)	7 (0.4%)	-	16 (2.9%)	68 (6.1%)
전신 장애 및 투여 부위 병태					
주사 부위 통증/압통	395 (23.8%) /166 (28.7%)	12 (0.7%) /6 (0.1%)	166 (28.7%)	157 (27.9%)	238 (21.7%)
주사 부위 홍반	433 (19.3%)	4 (0.2%)	117 (20.2%)	126 (22.4%)	190 (17.2%)
졸림[f]	86 (14.9%)	5 (0.9%)	86 (14.9%)	-	-
자극 과민성[f]	80 (13.8%)	1 (0.2%)	80 (13.8%)	-	-
피로[d]	265 (15.9%)	17 (1.0%)	-	77 (13.8%)	188 (17.0%)
주사 부위 경화	286 (12.7%)	3 (0.1%)	78 (13.5%)	92 (16.3%)	116 (10.5%)
식습관 변화[f]	57 (9.9%)	6 (1.0%)	57 (9.9%)	-	-
주사 부위 반상 출혈	169 (7.5%)	0	53 (9.2%)	61 (10.9%)	55 (5.0%)
발열 (≥38.0℃)	118 (5.3%)	7 (0.3%)	51 (8.8%)	36 (6.4%)	31 (2.8%)
오한/떨림[e]	118 (7.1%) /27 (4.7%)	7 (0.4%) /4 (0.7%)	27 (4.7%)	34 (6.1%)	84 (7.6%)

[a] 백신 투여 후 6시간부터 백신 투여 후 7일까지 보고된 모든 예상된 국소 및 전신 약물이상반응이 포함되어 있다.

b N = 안전성 분석군에 포함된 시험대상자 수

[c] 약물이상반응 발생률은 증상 일지 카드가 수집된 대상자 수 대비 해당 약물이상반응이 발생한 대상자 수의 비율로 계산되었다.

[d] 6세 이상 17세 이하 시험대상자로부터 수집되었다.

[e] 오한은 2세 이상 5세 이하 소아로부터 수집되었고, 떨림은 6세 이상 17세 이하 소아로부터 수집되었다.

[f] 식습관 변화, 졸림, 자극 과민성은 2세 이상 5세 이하 소아로부터만 수집되었다.

[g] 중증(Severe; Grade 3): 정상적인 일상 활동을 수행할 수 없음; 주사 부위 홍반, 경화, 반상 출혈의 경우, 4세 이상 5세 이하 소아에서는 직경 50 mm 초과/6세 이상 소아에서는 직경 100 mm 초과; 구토의 경우, 수액 정맥 주사 필요; 설사의 경우, 24시간 이내 6회 이상 설사 또는 수액 정맥 주사 필요; 발열의 경우, 40℃ 이상

백신 접종 후 21일 이내에 발생한 예상하지 못한 이상사례는 이 백신 투여군 633명(28.0%), 에서 보고되었다. 1% 이상 보고된 이상사례는 인플루엔자 유사 질병, 상기도 감염, 기침, 비염, 비인두염, 콧물, 위장염이었다. 최소 한 건 이상 예상하지 못한 약물이상반응을 보고한 대상자는 97명(4.3%)이었으며, 1% 이상 보고된 약물이상반응은 인플루엔자 유사 질병(1.1%), 상기도 감염(0.7%)이었다.

2세 이상 17세 이하 소아에서 백신 접종 후 6개월 이내에 발생한 중대한 이상사례는 이 백신 투여군 25명(1.1%)에서 29건이 보고되었다. 이 중 이 백신과 연관된 중대한 약물이상반응은 없었다.

Study V130_14는 생후 6개월에서 48개월 미만의 소아를 대상으로 한 무작위 배정, 관찰자 눈가림, 다기관, 다국가 임상시험이었다. 안전성 분석군에는 이 백신(N=2,856) 또는 대조 백신(비인플루엔자 백신)(N=2,841)을 투여받은 총 5,697명의 피험자가 포함되었다. 시험대상자는 이전 인플루엔자 백신 접종 이력에 따라 이 백신 또는 대조 백신을 1회 또는 2회(4주 간격) 접종받았다. 예상된 국소 및 전신 이상반응은 백신 접종 후 7일 동안 수집되었다. 소아 안전성 분석군에서 보고된 예상된 약물이상반응은 표 4에 제시되어 있다.

표 4.이 백신을 투여한 후 7일 이내에 소아 분석군[b]에서 보고된 기관계 분류(SOC)에 따른 예상된 약물이상반응[a]발생률 (Study V130_14)

기관계 분류(SOC)	생후 6개월 이상 24개월 미만	24개월 이상 48개월 미만	생후 6개월 이상 48개월 미만
	N=1244	N=1569	N=2813
	n(%)	n(%)	n(%)
위장관 장애			
설사/묽은 변	196 (15.8%)	175(11.2%)	371 (13.2%)
구토/게워냄	79 (6.4%)	108 (6.9%)	187 (6.6%)
전신 장애 및 투여 부위 병태			
주사 부위 압통	257 (20.7%)	371 (23.6%)	628 (22.3%)
자극 과민성	311 (25.0%)	284 (18.1%)	595 (21.2%)
주사 부위 홍반	255 (20.5%)	300 (19.1%)	555 (19.7%)
졸림	247 (19.9%)	239 (15.2%)	486 (17.3%)
식습관 변화	197 (15.8%)	244 (15.6%)	441 (15.7%)
주사 부위 경화	163 (13.1%)	230 (14.7%)	393 (14.0%)
발열(≥38℃)	142 (11.4%)	164 (10.5%)	306 (10.9%)
주사 부위 반상 출혈	124 (10.0%)	137 (8.7%)	261 (9.3%)
오한	48 (3.9%)	63 (4.0%)	111 (3.9%)

[a]백신 투여 후 6시간부터 백신 투여 후 7일까지 보고된 모든 예상된 국소 및 전신 약물이상반응이 포함되어 있다.

[b] 안전성 분석군: 백신 투여 이후 안전성 정보를 제공한 모든 시험대상자

이 백신을 2회 접종 받은 소아에서 백신 접종 후 6시간부터 7일까지 보고된 예상된 국소 및 전신 약물이상반응 발생률은 1차 접종 후와 비교할 때 유사하거나 2차 접종 후가 약간 더 낮았다.

예상하지 못한 약물이상반응은 백신 접종 후 28일 동안 수집되었다. 가장 빈번하게 보고된 이상사례는 상기도 감염(이 백신: 12.1%; 대조백신: 13.3%)과 비염(이 백신: 8.0%, 대조백신:

8.4%)이었다. 이 중 1% 이상 비율로 보고된 이 백신과 관련된 예상하지 못한 약물이상반응은 없었다.
이 백신을 투여받은 소아에서 백신 접종과 관련된 것으로 평가된 중대한 약물이상반응은 없었다.

2) 시판 후 자발적 보고로부터 수집된 이상사례
다음과 같은 이상사례가 이 백신 허가 후 확인되었다. 이러한 사례는 규모가 불확실한 집단으로부터 자발적으로 보고되었으므로, 빈도를 안정적으로 추정하거나 백신과의 인과관계를 확립하는 것이 항상 가능한 것은 아니다.

각종 면역계 장애:
아나필락시스성 쇼크를 포함한 알레르기 또는 즉시형 과민 반응

각종 신경계 장애:
실신, 전실신, 지각 이상, 길랭-바레 증후군

피부 및 피하 조직 장애:
소양증, 두드러기 또는 비특이적 발진을 포함한 전신 피부 반응

전신 장애 및 투여 부위 병태:
백신 접종한 사지의 광범위한 종창

4. 일반적 주의
1) 다른 주사용 백신과 마찬가지로 백신 접종 후 발생할 수 있는 아나필락시스 반응에 대비하여 적절한 응급조치가 취해질 수 있도록 해야 한다.
2) 발열환자의 경우 체온이 내려갈 때까지 백신접종을 미뤄야 한다.
3) 정맥주사 또는 피하주사(피내주사)로 투여해서는 안 된다.
4) 내인성 또는 의인성 면역 저하 환자에서는 항체반응이 충분치 않을 수 있다.
5) 백신 접종자 모두에게서 방어 면역 반응이 생기는 것은 아니다.
6) 심인성 실신에 대비하여 적절한 응급조치가 취해질 수 있도록 해야 한다.
7) 당뇨병, 신부전 등과 같은 만성 질환 환자에서는 항체반응이 충분치 않을 수 있다.
8) 면역억제제를 투여 받는 환자에서는 이 백신에 의한 항체반응이 충분치 않을 수 있다.

5. 상호작용

1) 이 백신과 다른 백신의 상호작용에 대한 임상적 결과는 확인되지 않았다.

6. 임부 및 수유부에 대한 투여

1) 임부에 대한 투여

의료전문가는 공식적인 권고사항을 고려하여 임부에 대한 백신 투여의 유익성과 잠재적인 위해성을 평가해야 한다.

미국에서 수행된 임신한 여성을 대상으로 한 전향적 임신 노출 레지스트리 연구(V130_11OB, 2017~2020년)에서 플루셀박스 4가 백신을 투여받은 665명의 여성으로부터 수집된 데이터에 따르면, 임신결과(출산, 사산, 자연유산, 자궁외 임신, 사망) 및 미리 정의된 신생아 결과(조산, 저체중 출산, 선천성 기형)의 증거는 확인되지 않았다.

이 백신을 이용한 동물시험(생식 및 발생 독성 시험)은 실시되지 않았으나, 3가 백신인 플루셀박스를 암컷 토끼에 투여하여 수행된 동물시험에서 임신, 배태자 발달 또는 초기 출생 후 발달과 관련된 위해요소는 확인되지 않았다.

2) 수유부에 대한 투여

이 백신의 모유로의 이행 여부는 확인되지 않았으며, 이 백신이 모유 수유 중인 신생아 또는 모유 생산, 분비에 미치는 영향은 평가되지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

생후 6개월 미만 소아에 대한 이 백신의 효력과 안전성에 대해서는 확립되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

V130-01 임상시험에서 이 백신을 투여받은 65세 이상의 고령자(650명)에서 이 백신의 면역반응은 65세 미만 성인(661명)보다 낮게 나타났다.

9. 과량투여

이 백신의 과다투여에 대한 특이 정보는 없다.

10. 적용상의 주의

1) 이 백신 주사는 접종 후 관찰 기간이 적절하게 마련된 상태에서 의료 전문가를 통해 이루어져야 한다.

2) 사용하기 전에 흔들어 준다. 흔든 후 이 백신을 육안으로 확인하여 어떠한 이물질이나 물리적 성상에 변화가 없는지 확인한다. 이상이 있는 경우에는 사용하지 않는다.

3) 이 백신이 동결된 경우 사용하지 않는다.
4) 이 백신은 프리필드시린지에 부착된 주사기로 상완 삼각근의 발달이 덜 된 소아의 경우 대퇴부 전외측, 그 외의 소아 및 성인의 경우 상완 삼각근에 근육주사한다.
5) 이 백신은 1회 용량 주사기 제형으로 제공되며 재사용하지 않는다.

11. 보관 및 취급상의 주의사항
1) 이 백신은 차광하여 냉장보관(2~8℃) 한다.
2) 이 백신은 동결하여서는 안된다.

12. 전문가를 위한 정보
1) 약리작용 정보
이 백신은 4개의 바이러스주(2개 A형 바이러스주 및 2개 B형 바이러스주)의 표면항원을 포함한 불활화 인플루엔자 표면항원 백신으로서, 인플루엔자 항체 형성을 유도하여 인플루엔자 감염에 대한 방어 면역 반응을 유도한다.
2) 임상시험
생후 6개월 이상 17세 이하의 소아에서 이 백신의 효능은 유효성 임상시험을 통해 평가하였으며, 18세 이상 성인에서 이 백신의 효능은 유효성이 입증된 TIVc(이 백신과 동일한 제조공정으로 제조된 세포배양 3가 인플루엔자 백신)를 비교 대상으로 한 면역원성 비열등성 임상을 통해 평가하였다.
TIVc의 임상적 유효성은 2007~2008년 독감유행기간 동안 18~49세 성인을 대상으로 진행한 다국가, 무작위 배정, 관찰자 눈가림 3상 임상시험(V58P13)을 통해 평가되었다. 총 11,404명의 대상자는 1:1:1 비율로 TIVc (N=3,828), 국내 기허가된 대조백신(아그리팔; 유정란 유래 3가 인플루엔자 백신(N=3,676)) 또는 위약(N=3,900) 중 하나를 투여 받았다. 임상시험 결과, 계산된 TIVc의 유효성은 아래 표 5에 정리하였다.

표 5. 18세 이상 49세 이하 성인에서의 인플루엔자 배양 검사를 통하여 감염을 확인한 인플루엔자 바이러스주별 대조백신 대비 TIVc의 유효성

		TIVc N = 3776		대조백신 N = 3843		TIVc의 유효성[1] (Vaccine Efficacy; VE)[4]	
		발생률 (Attack Rate (%))[3]	인플루엔자 감염 발생 건	발생률 (Attack Rate (%))[3]	인플루엔자 감염 발생 건	VE %	97.5% 신뢰구간 하한[5]
유행균주의 항원성이 일치함을 확인(Antigenically Matched Strains)							
전체		0.19	7	1.14	44	83.8	61.0
Strain	A/H3N2[2]	0.05	2	0	0	-	-
	A/H1N1	0.13	5	1.12	43	88.2	67.4
	B[2]	0	0	0.03	1	-	-
인플루엔자 배양 검사로 확인(All Culture-Confirmed Influenza)							
전체		1.11	42	3.64	140	69.5	55.0
Strain	A/H3N2	0.16	6	0.65	25	75.6	35.1
	A/H1N1	0.16	6	1.48	57	89.3	73.0
	B	0.79	30	1.59	61	49.9	18.2

약어: CI=신뢰구간; N=유효성 확인 임상시험 시험대상자 수

TIVc: 3가 플루셀박스(세포배양 인플루엔자 백신)

대조백신: 3가 아그리팔(국내 기허가된 유정란 유래 인플루엔자 백신)

[1]유효성(Vaccine Efficacy)= (1 - 상대위험도) × 100%

[2]A/H3N2 및 B형 인플루엔자 바이러스주의 경우, 백신과 일치하는 인플루엔자 감염 사례가 적어 백신의 유효성을 적절히 평가하기 어려웠음.

[3]Attack Rate: 인플루엔자 감염 발생 건/대상자 수 × 100%

[4]인플루엔자에 대한 TIVc의 유효성은 2007-2008년에 9개월 동안 평가되었음.

[5]VE 성공 기준: 위약 대비 전체 VE 추정치에 대한 one-sided 97.5% CI의 하한값 > 40%

①V130-01 임상시험

이 백신의 면역원성은 18세 이상 성인을 대상으로 진행한 무작위 배정, 이중 눈가림 임상시험을 통하여 평가되었다. 임상시험 대상자들은 이 백신(N=1,334)과 대조백신(B형 바이러스주 항원이 다른 세포 기반 3가 인플루엔자 백신(TIV1c(N=677), TIV2c(N=669)) 중 하나의 백신을 투여받았다. 각 백신 항원에 대한 면역 반응은 백신 접종 21일 후에 평가되었다.

면역원성의 평가변수는 혈구응집 억제(haemagglutination inhibition; HI) 항체 반응의 기하평균역가(Geometric Mean antibody Titres; GMT)와 항체양전율(Seroconversions rate)을 달성한 시험대상자의 백분율이었으며, 이때 항체양전율은 백신 접종 전 HI 항체가가 < 1:10이고 백신 접종 후 HI 항체가가 ≥1:40일 경우 혹은, 백신 접종 전 HI 항체가가 ≥ 1:10이고 백신 접종 후 HI 항체가가 4배 이상 증가하는 경우로 정의하였다.

이 백신과 대조백신 접종 21일 후 면역원성을 분석한 결과, 이 백신은 대조백신과 비교하여 4개 인플루엔자 바이러스주 모두에서 비열등성이 확인되었다. 이 백신에 추가된 인플루엔자 B형 바이러스주의 항원 추가로 인한 다른 바이러스주와의 면역 간섭은 관찰되지 않았다.

대조백신과 비교한 이 백신의 비열등성 시험 결과는 아래 표 6에 요약하였다.

표 6. 18세 이상 성인에서 이 백신 접종 21일 후 면역반응

	기하평균역가 (95% CI)			항체양전율 %[1] (95% CI)		
Strain	이 백신 N=1,250	대조백신[2] TIV1c/TIV2c N=635/N=639	백신 투여군 간 비율[3]	이 백신 N=1,250	대조백신[2] TIV1c/TIV2c N=635/N=639	백신 투여군 간 차이[4]
A/H1N1	302.8 (281.8, 325.5)	298.9 (270.3, 330.5)	1.0 (0.9, 1.1)	49.2 (46.4, 52.0)	48.7 (44.7, 52.6)	-0.5 (-5.3, 4.2)
A/H3N2	372.3 (349.2, 396.9)	378.4 (345.1, 414.8)	1.0 (0.9, 1.1)	38.3 (35.6, 41.1)	35.6 (31.9, 39.5)	-2.7 (-7.2, 1.9)
B1	133.2 (125.3, 141.7)	115.6 (106.4, 125.6)	0.9 (0.8, 1.0)	36.6 (33.9, 39.3)	34.8 (31.1, 38.7)	-1.8 (-6.2, 2.8)
B2	177.2 (167.6, 187.5)	164.0 (151.4, 177.7)	0.9 (0.9, 1.0)	39.8 (37.0, 42.5)	35.4 (31.7, 39.2)	-4.4 (-8.9, 0.2)

약어: CI=신뢰구간; N=면역원성 확인 임상시험 시험대상자 수

TIV1c (대조백신1): 3가 플루셀박스(세포배양 인플루엔자 백신)

TIV2c (대조백신2): 대체 B형 바이러스주를 포함하는 3가 플루셀박스(세포배양 인플루엔자 백신)

비열등성 성공기준: 대조백신에 대한 이 백신의 기하평균 역가의 비에 대한 95% 신뢰구간 상한이 1.5 이내이면서 대조백신에 대한 이 백신의 항체 양전율 차이에 대한 95% 신뢰구간 상한이 10%를 초과하지 않음.

[1]항체양전(Seroconversion)은 백신 접종 전 HI 항체가가 < 1:10이고 백신 접종 후 HI 항체가가 ≥1:40일 경우 혹은, 백신 접종 전 HI 항체가가 ≥ 1:10이고 백신 접종 후 HI 항체가가 4배 이상 증가하는 경우로 정의되었음.

[2]이 백신 접종 후 확인된 H1N1, H3N2 및 B1 인플루엔자 바이러스주의 면역원성 결과는 대조백신 TIV1c 접종자와 비교하였으며, 이 백신 접종 후 확인된 B2 인플루엔자 바이러스주의 면역원성 결과는 결과는 대조백신 TIV2c 접종자와 비교한 결과를 통합하여 제시하였음.

[3]백신 투여군간 비율: 대조백신에 대한 이 백신의 기하평균 역가비

[4]백신 투여군 간 차이: 대조백신에 대한 이 백신의 항체양전율 차이

②V130-03 임상시험

이 백신의 면역원성은 4세에서 17세 이하의 소아를 대상으로 진행한 무작위 배정, 이중맹검 임상시험을 통하여 평가되었다. 임상시험 대상자들은 이 백신(N=1,159)과 대조백신(B형 바이러스주 항원이 다른 세포 기반 3가 인플루엔자 백신(TIV1c(N=593), TIV2c(N=580)) 중 하나의 백신을 투여받았다. 각 백신 항원에 대한 면역 반응은 백신 접종 21일 후에 평가되었다.

면역원성의 평가변수는 혈구응집 억제(haemagglutination inhibition; HI) 항체 반응의 기하평균역가(Geometric Mean antibody Titres; GMT)와 항체양전율(Seroconversions rate)을

달성한 시험대상자의 백분율이었으며, 이때 항체양전율은 백신 접종 전 HI 항체가가 < 1:10이고 백신 접종 후 HI 항체가가 ≥1:40일 경우 혹은, 백신 접종 전 HI 항체가가 ≥ 1:10이고 백신 접종 후 HI 항체가가 4배 이상 증가하는 경우로 정의하였다.
이 백신과 대조백신 접종 21일 후 면역원성을 분석한 결과, 이 백신은 대조백신과 비교하여 4개 인플루엔자 바이러스주 모두에서 비열등성이 확인되었다. 이 백신에 추가된 인플루엔자 B형 바이러스주의 항원 추가로 인한 다른 바이러스주와의 면역 간섭은 관찰되지 않았다.
대조백신과 비교한 이 백신의 비열등성 시험 결과는 아래 표 7에 요약하였다.

표 7. 4세 이상 17세 이하의 소아에서의 이 백신 접종 21일 후 면역반응

	기하평균역가 (95% CI)				항체양전율 %[1] (95% CI)			
Strain	이 백신 N=1,014	대조백신[2] TIV1c/TIV2c N=510/N=501		백신 투여군 간 비율[3]	이 백신 N=1,014	대조백신[2] TIV1c/TIV2c N=510/N=501		백신 투여군 간 차이[4]
A/H1N1	1090 (1027, 1157)	N=510	1125 (1034, 1224)	1.03 (0.93, 1.14)	72 (69, 75)	N=510	75 (70, 78)	2 (-2.5, 6.9)
A/H3N2	738 (703, 774)	N=510	776 (725, 831)	1.05 (0.97, 1.14)	47 (44, 50)	N=510	51 (46, 55)	4 (-1.4, 9.2)
B1	155 (146, 165)	N=510	154 (141, 168)	0.99 (0.89, 1.1)	66 (63, 69)	N=510	66 (62, 70)	0 (-5.5, 4.5)
B2	185 (171, 200)	N=501	185 (166, 207)	1 (0.87, 1.14)	73 (70, 76)	N=501	71 (67, 75)	-2 (-6.5, 3.2)

약어: CI=신뢰구간; N=면역원성 확인 임상시험 시험대상자 수
TIV1c (대조백신1): 3가 플루셀박스(세포배양 인플루엔자 백신)
TIV2c (대조백신2): 대체 B형 바이러스주를 포함하는 3가 플루셀박스(세포배양 인플루엔자 백신)
비열등성 성공기준: 대조백신에 대한 이 백신의 기하평균 역가의 비에 대한 95% 신뢰구간 상한이 1.5 이내이면서 대조백신에 대한 이 백신의 항체 양전율 차이에 대한 95% 신뢰구간 상한이 10%를 초과하지 않음.
[1]항체양전(Seroconversion)은 백신 접종 전 HI 항체가가 < 1:10이고 백신 접종 후 HI 항체가가 ≥1:40일 경우 혹은, 백신 접종 전 HI 항체가가 ≥ 1:10이고 백신 접종 후 HI 항체가가 4배 이상 증가하는 경우로 정의되었음.
[2]이 백신 접종 후 확인된 H1N1, H3N2 및 B1 인플루엔자 바이러스주의 면역원성 결과는 대조백신 TIV1c 접종자와 비교하였으며, 이 백신 접종 후 확인된 B2 인플루엔자 바이러스주의 면역원성 결과는 결과는 대조백신 TIV2c 접종자와 비교한 결과를 제시하였음.
[3]백신 투여군간 비율: 대조백신에 대한 이 백신의 기하평균 역가비
[4]백신 투여군 간 차이: 대조백신에 대한 이 백신의 항체양전율 차이

③V130-12 임상시험

2세 이상 17세 이하의 소아를 대상으로 이 백신의 유효성 임상시험을 평가하였다. 3번의 독감유행기간동안 8개국에서 실시된 다국적, 무작위 배정 임상시험으로 비-인플루엔자 대조백신(멘비오: 수막구균 A,C,W135,Y 백신)과 비교하여 면역원성을 확인하였다. 4,514명의 대상자는 1:1 비율로 이 백신 투여군 또는 비-인플루엔자 대조백신 투여군으로 배정되었다. 이 백신은 이전 인플루엔자 접종 이력을 확인하여 1회 혹은 28일 간격으로 2회 투여 받았다.

이 백신의 효능은 A형 바이러스주와 B형 바이러스주에 의한 인플루엔자 감염 예방을 확인하여 평가되었다. 인플루엔자 감염 사례는 적극적인 감시활동에서 인플루엔자 유사 질병(influenza-like illness; ILI)의 발생이 확인되면 바이러스 배양 시험 및 정량 PCR(Real time Polymerase Chain Reaction)으로 감염을 확인하였다. 인플루엔자 유사 질병은 발열로 인하여 체온 ≥ 37.8° C와 함께 다음 증상 중 최소한 한 가지 이상이 동반될 때로 정의하였다: 기침, 인후통, 코 막힘 혹은 콧물.

실험실 검사를 통하여 계산된 이 백신의 효능은 아래 표 8에 정리하였다.

표 8. 2세 이상 17세 이하 대상자에서 정량 PCR 또는 인플루엔자 배양 검사를 통하여 감염을 확인한 절대 백신 유효성[1](95% CI) - FAS Efficacy

	대상자 수[2]	인플루엔자 감염 발생 건	발생률 (Attack Rate (%))[3]	이 백신의 유효성 (Vaccine Efficacy; VE)[4]	
				VE %	95% 신뢰구간[5]
PCR 또는 인플루엔자 배양 검사로 확인 (RT-PCR or Culture Confirmed Influenza)					
이 백신	2257	175	7.8	54.6	45.7, 62.1
비-인플루엔자 대조백신[6]	2252	364	16.2	-	-
인플루엔자 배양 검사로 확인(Culture Confirmed Influenza)					
이 백신	2257	115	5.1	60.8	51.3, 68.5
비-인플루엔자 대조백신	2252	279	12.4	-	-
인플루엔자 배양 검사로 백신과 유행균주의 항원성이 일치함을 확인(Antigenically Matched Culture-Confirmed Influenza)					
이 백신	2257	90	4.0	63.6	53.6, 71.5
비-인플루엔자 대조백신	2252	236	10.5	-	-

[1]절대 백신 유효성(absolute Vaccine Efficacy: 1 - HR(상대위험도)

[2]FAS(Full-Analysis Set)의 대상자 수 - 무작위 배정된 대상자들 중 이 백신과 대조백신 접종 후 유효성 결과를 제공한 대상자

[3]Attack Rate: 인플루엔자 감염 발생 건/대상자 수 × 100%

[4]인플루엔자에 대한 이 백신의 유효성은 남반구 2017년, 북반구 2017-18년, 북반구 2018-19년에 평가되었음.

[5]VE : 이 백신의 절대 백신 유효성은 사전 정의된 기준(95% 신뢰구간의 하한이 20% 이상)을 만족하였음.

[6]비-인플루엔자 대조백신: 멘비오[(수막구균 A,C,W135,Y)- CRM197단백 접합 백신]

④ Study V130-14

생후 6개월 이상 48개월 미만의 소아에 대한 이 백신의 절대 유효성은 V130-14 임상시험에서 평가되었다. 이 임상시험은 남반구(SH) 2019, 북반구(NH) 2019-20, NH 2020-21, NH 2020-21, NH 2022-23 및 SH 2023의 5번의 독감유행기간 동안 15개국에서 수행된 다국가, 무작위 배정, 관찰자 맹검, 비인플루엔자 백신 대조 유효성 평가 임상시험이었다. 이 임상시험에서 5697명의 시험대상자는 이 백신(N=2,857) 또는 비인플루엔자 백신(나이스백-C 수막구균 그룹 C 다당류 접합 백신)(N=2,840)을 투여받았다. 유효성 분석은 5,691명의 모든 분석 대상자군(FAS)에서 평가되었다.

시험대상자는 이전 인플루엔자 예방 접종 이력에 따라 이 백신 또는 대조 백신을 1회 또는 2회 접종(4주 간격) 받았다. 등록된 모든 시험대상자의 평균 연령은 25.9개월(표준편차: 11.9개월)이었고 48%는 여아, 43%는 백인, 38%는 아시아인, 12%는 흑인 또는 아프리카계 미국인이었다. 두 치료간 군의 인구통계학적 특성과 기술 통계량에서는 의미있는 차이가 없었다.

이 백신의 유효성은 A형 바이러스주와 B형 바이러스주에 의한 인플루엔자 감염 예방을 확인하여 평가 되었으며 인플루엔자 감염 사례는 능동 및 수동 감시활동에서 인플루엔자 유사질병(ILI)의 발생이 확인되면 바이러스 배양 시험 및 정량 PCR으로 감염을 확인하였다. 인플루엔자 유사 질병은 같은 날 기침, 인후통, 코막힘, 콧물, 귀앓이 또는 귀 분비물 중 하나 이상의 증상이 발열(구강 온도≥100°F / 37.8℃)과 동반될 때로 정의되었다.

모든 A형 및/또는 B형 바이러스에 대해 확인된 정량 PCR 또는 인플루엔자 배양 검사로 확인된 전반적인 백신 유효성을 계산하였다(표 9).

표 9. 생후 6개월 이상 4세 미만 대상자에서 정량 PCR 또는 인플루엔자 배양검사를 통하여 감염을 확인한 백신 유효성-FAS Efficacy[1]

	대상자 수[1]	인플루엔자 감염 발생 건	발생률 (Attack rate)(%)	이 백신의 유효성 (Vaccine efficacy; VE)	
				VE %	신뢰구간의 하한
RT-PCR로 확인(RT-PCR confirmed influenza)[2]					
이 백신	2856	104	3.64	41.26	21.55[3]
비-인플루엔자 대조백신[5]	2835	173	6.10	-	-
인플루엔자 배양검사로 백신과 유행균주의 항원성이 일치함을 확인(Antigenically matched culture-confirmed influenza)[2]					
이 백신	2856	44	1.54	46.90	19.19[4]
비-인플루엔자 대조백신	2835	82	2.89	-	-

[1] FAS의 대상자 수-유효성: 무작위 배정된 대상자들 중 이 백신과 대조백신 접종 후 유효성 결과를 제공한 대상자

[2] 1차 유효성 평가군

[3] 이 백신의 절대 유효성은 사전에 정의된 기준(양측 97.98% 신뢰구간의 하한이 0% 이상)을 만족하였음.

[4] 이 백신의 절대 유효성은 사전 정의된(양측 97.5% 신뢰구간 하한이 0% 이상)을 만족하였음.

[5] 비-인플루엔자 대조백신: 나이스백-C[수막구균 그룹 C 다당류 접합 백신]

3) 비임상시험 정보

이 백신으로 수행한 반복투여 독성시험, 국소내성시험 및 이 백신의 3가 백신으로 실시한 생식·발생독성 시험 등 비임상 데이터에 근거하여 사람에게 투여 시 특별한 위해요소는 확인되지 않았다.

1.3 허가조건

○ (위해성 관리계획)

* 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」제4조제1항 및 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제7조의2(위해성 관리 계획의 작성) <붙임 2 참조>

1.4 중앙약사심의위원회 자문 결과

○ 해당사항 없음

1.5 사전검토

○ 해당사항 없음

1.6 검토이력

구 분	품목허가	안전성·유효성 기준 및 시험방법 관련 자료	제조 및 품질관리 기준 관련 자료	시험법 관련 자료	RMP 관련 자료
신청일자	'25.03.25.	'25.03.26.	-	-	'25.03.27.
보완요청 일자	'25.05.21.	'25.05.16.	-	-	'25.05.20.
보완접수 일자	'25.05.28.	'25.05.28.	-	-	'25.05.28.
최종처리 일자	'25.07.04.	'25.06.13.	-	-	'25.06.25.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 2] 위해성 관리 계획 요약

[붙임 1] 안전성 · 유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정: II. 자료제출의약품 2) 당해품목 허가변경, 1. 새로운 효능·효과, 2. 새로운 용법·용량

구분 \ 제출자료	자 료 번 호																		
	1	2		3		4						5				6		7	8
		가	나	가	나	가	나	다	라	마	바	가	나	다	라	가	나		
제출자료	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	△	×	○	×	○	○
제출여부	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○
면제사유	* 제5조 가목 약리에 관한 자료(효력시험)은 품목허가 시 제출한 자료로 갈음함 *제5조 다목 약리에 관한 자료(흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료)는 새로운 제형, 면역증강제 등을 사용한 것이 아니므로 면제																		

주1) 자료번호 1부터 8까지는 「생물학적제제 등의 품목허가·심사 규정」 제6조제1항 제1호부터 제8호까지의 자료를 말함

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 구조 또는 구성성분 등에 관한 자료
2) 물리화학적·생물학적 성질에 관한 자료
3) 제조방법에 관한 자료
4) 기준 및 시험방법
5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
6) 시험성적에 관한 자료
7) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
2) 제조방법에 관한 자료
3) 기준 및 시험방법
4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
5) 시험성적에 관한 자료
6) 표준품의 규격, 관리방법 및 설정근거에 관한 자료
7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료
3) 가혹시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험
2) 가속시험자료

3) 가혹시험자료

4. 독성에 관한 자료

가. 단회투여독성시험자료

나. 반복투여독성시험자료

다. 유전독성시험자료

라. 발암성시험자료

마. 생식발생독성시험자료

바. 기타 독성시험자료

5. 약리작용에 관한 자료

가. 효력시험자료

나. 안전성약리시험자료 또는 일반약리시험자료

다. 흡수, 분포, 대사 및 배설시험자료

라. 기타 약리작용에 관한 자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

나. 가교자료

7. 국내·외에서의 사용 및 허가 현황 등에 관한 자료

8. 기타 해당 의약품의 특성에 관한 자료

9. 위해성관리계획

[심사자 종합 의견]

- 동 신청 품목은 이미 허가받은 인플루엔자 백신 '플루셀박스쿼드프리필드시린지'으로 "2세 이상 소아 및 성인'을 대상으로 이미 허가를 받아 사용 중인 백신으로 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 '인플루엔자 질환의 예방'을 적응증으로 하는 예방백신임.
- 기 허가받은 적응증의 투여량, 투여방법(IM) 및 약리기전 등을 고려하여 약리에 관한 자료(효력시험자료)는 품목허가 시 제출한 자료로 갈음함.
- 이번 변경 사항은 2세 이상에서 6개월 이상으로 접종 연령을 확대하고자 6개월에서 47개월 사이의 소아에 대한 임상(유효성 및 안전성)에 관한 자료를 제출하였고, 그 결과 비 인플루엔자 대조 백신군과 비교하여 사전에 정의한 성공기준이 충족되어 유효성을 입증하였으며, 안전성 평가에서 전반적 내약성은 양호하였음. 이 백신(QIVc)과 관련된 중대한 이상사례(SAE) 등의 위험성은 보고되지 않았음.
- 제출한 자료를 종합적으로 고려하였을 때, 6개월 이상 소아에 대한 효능·효과, 용법·용량 및 사용상의 주의사항의 신청사항은 인정가능함.

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명 : 플루셀박스쿼드프리필드시린지(세포배양인플루엔자표면항원백신)
- 약리작용 기전 : 항원에 대한 면역반응
- 신청 효능·효과 :

  6개월 이상 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방
- 신청 용법·용량 :

  1. 투여일정 및 용량

연령	용량	투여일정
6개월부터 8세까지	0.5 mL씩 1회 또는 2회* 용량	2회 용량인 경우, 최소 4주 간격을 두고 투여
9세 이상	1회 용량, 0.5 mL	해당 없음

*이전에 인플루엔자 백신을 접종하지 않은 9세 미만의 소아의 경우, 2회 접종한다.

  2. 투여방법

  프리필드시린지에 부착된 주사기로 상완삼각근의 발달이 덜 된 소아의 경우 대퇴부 전외측, 그 외의 소아 및 성인의 경우 상완 삼각근에 근육주사한다.

1.2. 기원 및 개발경위

- 6개월에서 47개월 사이의 소아 접종 연령 확대를 위한 효능·효과, 용법·용량 및 사용사항 주의사항 변경

1.3 신청 적응증 개요 및 치료법

- 6개월에서 47개월 사이의 소아에 대한 임상(Study V130_14)을 제출함

1.4. 신청 품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 해당사항 없음

1.5. 신청 품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- 사전검토결과: 최종 보완 (접수번호 : 20240213508)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료) : 해당사항 없음

3. 안정성에 관한 자료 : 해당사항 없음

4. 독성에 관한 자료 : 해당사항 없음

5. 약리작용에 관한 자료 : 해당사항 없음

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성

- GCP 준수

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료 : 제3상 1건

6.3. 생물약제학 시험

- 해당사항 없음

6.4. 임상약리시험

- 해당사항 없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

<table>
<tr><th>단계</th><th>임상
시험</th><th>시험목적</th><th>시험디자인</th><th>투여용량,
투여경로</th><th>시험대상자</th><th>투여
기간</th></tr>
<tr><td>3상</td><td>V130-14</td><td>유효성,
면역원성
및
안전성
비교 평가</td><td>·무작위 배정
·다국가(15개)
다기관(75개),
·관찰자 눈가림
비교군 대조</td><td>IM
(0.5 mL)
·QIVc:
-1회/또는 2회
접종: QIV
·MenC:
-1회접종:
MenC
-2회접종:
Placebo</td><td>• 6개월~47개월 소아: 총 5,723명
<table>
<tr><th>구분</th><th>QIVc</th><th>MenC</th></tr>
<tr><td>전체 등록군(All Enrolled Set)</td><td>2,860</td><td>2,863</td></tr>
<tr><td>전체 노출군(All Exposed Set)</td><td>2,857</td><td>2,840</td></tr>
<tr><td>FAS 유효성</td><td>2,856</td><td>2,835</td></tr>
<tr><td>PPS 유효성</td><td>2,573</td><td>2,531</td></tr>
<tr><td>FAS 면역원성</td><td>525</td><td>524</td></tr>
<tr><td>PPS 면역원성</td><td>496</td><td>498</td></tr>
<tr><td>전체 안전성 분석군</td><td>2,856</td><td>2,841</td></tr>
</table></td><td>1회
또는
2회</td></tr>
</table>

-비 인플루엔자 대조 백신: MenC 백신[Neis Vac-C], Pfizer Limited (국내 미허가된 수막구균 백신 제품)

-전체 등록군: 사전동의서 제공, 무작위 배정되고 치료 상태와 상관없이 시험 ID를 받은 모든 스크리닝 받은 시험대상자

-전체 노출군: 예방접종을 받은 등록된 모든 시험대상자

-FAS 유효성: 무작위 배정된 시험대상자가 시험 백신을 적어도 1회 이상 투여받았고, 마지막 백신 접종 후 14일 이상 경과한 후, 유효성 평가 받은 모든 시험대상자

-FAS 면역원성: 무작위 배정된 시험대상자 시험 백신을 적어도 1회 이상 투여받았고, 백신 접종 전(day 1)과 마지막 백신 접종 후 28일(day 29/57)에 혈청 샘플을 제공한 전체 등록군의 모든 시험대상자

-PPS 유효성/면역원성: 시험 백신을 올바르게 투여받고, 눈가림 해제/분석 전에 정의한 대로 시험계획서 위반하지 않은 FAS 유효성/면역원성의 모든 시험대상자

-전체 안전성 분석군: 예상된 안전성 분석군 및/또는 예상하지 못한 안전성 분석군의 모든 시험대상자

· 예상된 안전성 분석군: 예상된 이상사례를 제공한 FAS의 모든 시험대상자

· 예상하지 못한 안전성 분석군: 예상하지 못한 이상사례를 제공한 FAS의 모든 시험대상자

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

<유효성 분석>

- 6개월에서 47개월 사이의 소아를 대상으로 비 인플루엔자 대조 백신과 QIVc의 유효성, 면역원성 및 안전성을 비교 평가하기 위한 무작위 배정, 관찰자 눈가림, 비교군 대조, 다기관, 3상 임상시험(V130_14)을 수행하였음.
- **일차 유효성 목적**은 **비 인플루엔자 백신 대조군과 비교**하여 ①항원 일치 여부와 상관없이 RT-PCR 확인된 A형 및/또는 B형 인플루엔자 바이러스 질환 또는 ②계절성 인플루엔자 백신으로 선정된 인플루엔자 균주와 항원적으로 일치하는 인플루엔자 균주에 의해 배양으로 확인된 질환을 예방하고자 **QIVc의 절대적 유효성을 입증**

하는 것임.

- **(일차 유효성 평가 변수)** 마지막 백신 접종 후 14일 이후부터 인플루엔자 시즌이 끝날 때까지 인플루엔자 유사 증상(ILI) 발생하고 RT-PCR 및 배양 일치로 확인된 인플루엔자 최초 발생을 기초하여 평가하였으며, 이 중 하나라도 성공 기준을 충족하면 유효성이 입증됨
  (a) 계절성 인플루엔자 백신으로 선정된 인플루엔자 균주와 항원 일치 여부와 상관없이 모든 A형 및/또는 B형 인플루엔자 균주에 의해 RT-PCR로 확진된 인플루엔자 최초 발생
  (b) 페렛 항원성 시험을 통해 계절성 인플루엔자 백신으로 선정된 인플루엔자 균주와 항원이 일치하는 A형 및/또는 B형 인플루엔자 바이러스에 의해 배양 일치로 확진된 인플루엔자 최초 발생
- **(성공 기준)** RT-PCR 또는 배양 검사로 항원성이 일치함이 확인된 인플루엔자 증례의 절대적 유효성(aVE) 추정치에 대한 양측 97.98% 및 97.5%의 신뢰구간(CI)의 하한(LL)이 0%를 초과하면 일차 목표를 달성하는 것으로 이 중 하나라도 성공 기준을 충족하면 유효성이 입증된 것으로 사전에 정의하였음.
- **(결과)** 사전에 정의된 일차 유효성 목적(RT-PCR 및 배양 검사로 항원성이 일치함이 확인된 인플루엔자)의 기준(양측 CI 하한 > 0%)을 충족하여 유효성이 입증되었음
  (a) 항원 일치 여부 상관없이 RT-PCR로 확진된 인플루엔자 증례 (aVE=41.26%, 97.98% CI: 21.55, 56.02)
  (b) 배양 확진 일치 증례 (aVE=46.90%, 97.5% CI: 19.19, 65.11)

RT-PCR 또는 배양 검사를 통한 인플루엔자 감염을 확인한 절대 백신 유효성-FAS Efficacy

	QIVc	Comparator	aVE[a](%)	성공기준
	N=2856	N=2835	97.98% CI	충족(Yes/No)
RT-PCR로 Influenza 확인 (모든 A형/또는 B형 균주[b] 사례 수)(발생율)	104(3.64)	173(6.10)	41.26 (24.55, 56.02)	Yes
	QIVc	Comparator	aVE(%)	성공기준
	N=2856	N=2835	97.5% CI	충족(Yes/No)
배양으로 Influenza 확인 (항원적으로 일치 백신 균주[c] 사례 수)(발생율)	44(1.54)	82(2.89)	46.90 (19.19, 65.11)	Yes

출처: CSR V130-14 표 11-2, 표14.2.1.1.1, 표14.2.2.1.1

aVE = 절대 백신 유효성, CI= 신뢰구간, FAS = 전체 분석 세트, ILI = 인플루엔자 유사 증상, QIVc=세포 기반 4가 인플루엔자 바이러스 백신, RT-PCR = reverse transcription-polymerase chain reaction.

a. Adjusted aVE, Cox 비례위험 모델 방법을 사용하여 백신 접종 후 14일 이후 RT-PCR(또는 항원적으로 일치하는 배양 검사 확인) 로 확인된 인플루엔자 첫 발생을 주요 효과로, 이전 접종 여부, 성별, 국가, 계절을 포함하여 보정하여 aVE를 추정.

b. 계절 인플루엔자 백신에 포함된 바이러스 주와 항원적 일치 여부와 상관없이, 치료 기간 중 마지막 백신 접종 후 14일 이후부터 인플루엔자 시즌 종료 시점까지 발생한, 사전에 정의된 인플루엔자 유사 증상(ILI)과 관련하여 확인된 A형 및/또는 B형 인플루엔자에 의한 감염 사례

c. 계절 인플루엔자 백신에 선택된 인플루엔자 바이러스주와 항원적으로 일치하는 A형 및/또는 B형 인플루엔자 바이러스에 의한 배양검사로 확인된 인플루엔자로 사전에 정의된 인플루엔자 유사 증상(ILI)을 동반하고, 백신 접종 14일 이후부터 시즌 종료까지 발생한 배양 확진 사례

Note 1. 무작위로 배정된 백신 접종 대상자에 따라 실제 접종 대상자와 다를 수 있음.

- **이차 유효성 목적은 비 인플루엔자 백신 대조군과 비교**하여 ①계절성 인플루엔자 백신으로 선정된 인플루엔자 균주와 항원적으로 유사하지 않은 인플루엔자 바이러스 균주에 의해 배양으로 확인된 인플루엔자 질환 예방, ②항원 일치 여부와 상관없이 모든 인플루엔자 A형 및/또는 B형 바이러스에 의해 배양으로 확인된 인플루엔자 질환 예방, ③항원 일치 여부와 상관없이 모든 인플루엔자 A형 및/또는 B형 바이러스에 의해 RT-PCR로 확인된 중증도-중증 인플루엔자 질환을 예방하고자 **QIVc의 절대적 유효성을 추정**하고자 하는 것임.

- **(이차 유효성 평가 변수)** 마지막 백신 접종 후 14일 이후부터 인플루엔자 시즌이 끝날 때까지 인플루엔자 유사 증상(ILI)과 관련하여 발생한 인플루엔자로, ①계절성 인플루엔자 백신으로 선정된 인플루엔자 균주와 항원이 다른 인플루엔자 바이러스 균주에 의해 배양으로 확진된 인플루엔자의 최초 발생, ②항원 일치 여부와 상관없이 모든 인플루엔자 A형 및/또는 B형 바이러스에 의해 배양으로 확진된 인플루엔자의 최초 발생, ③항원 일치 여부와 상관없이 모든 인플루엔자 A형 및/또는 B형 바이러스에 의해 RT-PCR로 확진된 중증도-중증 인플루엔자 최초 발생을 평가함.

- **(결과)** FAS 유효성 평가하였으며 가설검정과는 관련이 없음.

·백신 균주와 항원이 다른 인플루엔자 바이러스 균주(불일치 균주)에 의한 배양으로 확진된 인플루엔자의 최초 발생의 경우 비 인플루엔자 백신 대조군 대비 QIVc 군에서 관찰된 aVE는 54.49%(95%CI : 22.55, 73.26)이었고, 백신 균주와의 항원 일치 여부 상관없이 모든 인플루엔자 A형 및/또는 B형 바이러스에 의한 배양으로 확진된 인플루엔자의 최초 발생의 경우에도 비 인플루엔자 백신 대조군 대비 QIVc에서 관찰된 aVE는 50.67%(95%CI : 32.83, 63.77)이었다.

배양 검사를 통한 인플루엔자 감염을 확인한 절대 백신 유효성-FAS Efficacy

배양으로 Influenza 확인	QIVc	Comparator	aVE[a](%)
	N=2856	N=2835	95% CI
일치하지 않는 균주[b] 발생 사례 수(공격률)	20(0.70)	43(1.52)	54.49 (22.55, 73.26)
모든 A형/또는 B형 균주[c] 발생 사례 수(공격률)	61(2.14)	121(4.27)	50.67 (32.83, 63.77)

source: CSR V130-14 표 11-3, 표. 14.2.3.1.1, 표 14.2.3.2.1

aVE = 절대 백신 유효성, CI= 신뢰구간, FAS = 전체 분석 세트, ILI = 인플루엔자 유사 증상, QIVc=세포 기반 4가 인플루엔자 바이러스 백신, RT-PCR = reverse transcription-polymerase chain reaction.

a. Adjusted aVE, Cox 비례위험 모델 방법을 사용하여 백신 그룹을 주요 효과로, 이전 접종 여부, 성별, 국가, 계절을 임의 효과로 보정하여 aVE를 추정 연령은 층화

b. 사전에 정의된 ILI 증상과 관련하여 백신 접종 후 14일 이상 인플루엔자 시즌이 끝날 때까지 발생하는 계절 인플루엔자 백신으로 선택된 인플루엔자 백신 균주와 항원적으로 일치하지 않은 것으로 확인됨

c. 계절성 인플루엔자 백신에 선택된 인플루엔자 균주와 항원 일치와 상관없이 모든 인플루엔자 A형 및/또는 B형이 배양으로 확인됨.
시험백신(QIVc)과 비교백신에서 각 3명의 시험대상자가 첫 번째 배양에서 일치하는 인플루엔자 균주와 일치하지 않는 균주에 동시 감염된 인플루엔자가 확인되었고, 이들 각 그룹은 전체 Any strain에만 집계됨. 첫 번째 배양에서 일치하지 않은 균주가 확인된 비교 백신 그룹에서 첫 번째 발생한 배양에서 확인된 일치된 균주가 있었으며, 이는 첫 번째 이벤트만 전체 Any strain로 집계됨.

Note 1. 무작위로 배정된 백신 접종 대상자에 따라 실제 접종 대상자와 다를 수 있음.

· 백신 균주와의 항원 일치 여부 상관없이 모든 인플루엔자 A형 및/또는 B형 바이러스에 의한 RT-PCR로 확진된 중증도-중증 인플루엔자 최초 발생의 경우, aVE는 100%(NE, 100)로 결론을 내리기에 증례 사례가 충분하지 않았음. (QIVc : 0건, 비 인플루엔자 백신 대조군 9건 발생)

RT-PCR로 확인된 중등도-중증 인플루엔자 감염을 확인한 절대 백신 유효성-FAS Efficacy

RT-PCR로 Influenza 확인	QIVc	Comparator	aVE[a](%)
	N=2856	N=2835	95% CI
모든 A형/또는 B형 균주 발생 사례 수(공격률)	0	9(0.32)	100 (NE, 100)

출처: CSR V130-14 표 11-4, 표 14.2.3.3.1

aVE = 절대 백신 유효성, CI= 신뢰구간, ICU = 중환자실, FAS = 전체 분석 세트, ILI = 인플루엔자 유사 증상, NE = 추정 불가능, QIVc=세포기반 4가 인플루엔자 바이러스 백신, RT-PCR = reverse transcription-polymerase chain reaction.

a. Adjusted aVE, Cox 비례 위험 모델을 사용하여 마지막 백신 접종 후 14일 이상부터 중등도-중증 RT-PCR의 첫 발생까지 추정한 백신 그룹을 주요효과, 이전 백신 접종 여부, 성별, 지역, 계절을 임의 효과로 보정하여 aVE를 추정함

Note 1. 무작위로 배정된 백신 접종 대상자에 따라 실제 접종 대상자와 다를 수 있음.

Note 2. 중등도-중증의 ILI은 ILI 발병 후 30일 이내에 다음 진단 중에 정의됨: 의사가 하부 호흡기 질환 확인 또는 급성 중이염을 확인 또는 중환자실 입원 또는 의사가 진단한 인플루엔자 중증 폐 외의 합병증 또는 8시간 이상의 산소 치료가 필요한 경우

<면역원성 분석>

- **비 인플루엔자 백신 대조군과 비교하여 QIVc에 대한 면역반응을 평가**하는 것임.
  - 하위군에 포함되는 시험대상자를 대상으로 마지막 접종 전과 접종 4주 후에 혈청을 채취함
  - FAS 면역원성 분석: 총 1,049명 (시즌 1: 220명, 시즌 2: 218명, 시즌 3: 223명, 시즌 4: 172명, 시즌 5: 216명)
  - PPS 면역원성 분석(994명, FAS 면역원성 분석군)은 FAS 면역원성 분석 결과와 일치함.

- 면역원성은 각 인플루엔자 시즌에 선정된 4개의 인플루엔자 백신 균주 각각에 백신 접종 전(day 1, 백신 접종 전의 하위군에 속하는 모든 시험대상자)과 마지막 백신 접종 완료 후 28일(제29/57일)에 HI/또는 MN 분석을 통해 평가함.
- **(평가변수)** ①백신 접종 전과 후의 기하평균역가(GMT), ②혈청전환율(SCR), ③기하평균비율(GMR) 성공기준 없음
- **(결과)**
  · 각 시즌에 거쳐 백신접종 전 제1일 차의 4개의 균주(A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria 및 B/Yamagata)에 대한 HI GMT 또는 MN GMT의 변동성이 관찰되었지만 QIVc와 비 인플루엔자 백신 대조군과의 베이스라인(1일 차) 역가 차이는 없었음.
  · 제1일 차의 A형 균주가 각 B형 균주보다 각 시즌 간의 변동성이 있는 것으로 나타났으며, H3N2의 경우 시즌 1과 시즌 3에서 HI 역가시험 결과 혈구응집반응이 관찰되지 않아 MN으로 재분석되어 면역원성을 확인하였음.
  · 각 시즌 백신 접종 후 제28일 차에 측정한 4개의 균주의 변경 전/후 HI GMT 값이 4배 이상 증가하지 못하였지만 백신 접종 전(제1일) HI GMT보다 높고, 다른 시즌에 비해 시즌 5에서 높은 HI GMT를 보였음.
  · MN GMT는 시즌 2의 B/Victoria 균주를 제외하고는 HI GMT 분석 결과와 유사하였음.
  · 4개의 균주 각각에 대해 비 인플루엔자 백신 대조군보다 GMR과 SCR이 QIVc군에서 더 높게 관찰되어 각 시즌 동안 QIVc를 접종받은 시험대상자에 대해 면역반응이 분명하게 나타났고 각 균주에 따른 계절성 차이는 있었음. 통계검정은 수행되지 않음.

<안전성 분석>

- **QIVc와 비 인플루엔자 백신 대조군의 안전성과 내약성을 평가**하고자 하는 것임.
  - 안전성 분석 집단은 1회 이상 QIVc 또는 비 인플루엔자 대조 백신을 투여한 시험대상자 (총 5,697명)
    : 예상된 안전성 분석군 및/또는 예상하지 못한 분석군의 모든 시험대상자를 포함
    * 예측된 안전성 분석군: 예측된 AE 자료를 제공한 FAS의 모든 시험대상자
    * 예측되지 않은 안전성 분석군: 예측되지 않은 AE를 제공한 FAS의 모든 시험대상자
- **(평가변수)** ①백신 접종 후 7일 이내의 예측된 국소 및 전신반응을 보고한 시험대상자의 비율, ②백신 접종 후 28일 이내 예상하지 못한 이상사례를 보고한 시험대상자의 비율, ③중대한 이상사례(SAE), 새로운 만성질환(NOCD), 시험 또는 백신 접종 철회를 초래한 이상사례를 보고한 시험대상자의 비율(이와 관련된 치료 보고), ④인플루엔자 유사 증상(ILI) 발병 후 30일 이내 의학적으로 주의를 요하는 이상사례를 보고한 시험대상자의 비율
- **(결과)**

<예상된 국소 및 전신반응>

·백신 접종 후 7일 이내 예상된 국소 이상반응을 보고한 시험대상자의 비율은 비 인플루엔자 백신 대조군(40.4%, 1128명/2790명)보다 QIVc 군(32.3%, 908명/2813명)이 낮았던 반면, 예상된 전신 이상반응을 보고한 시험대상자 비율은 유사하였음(QIVc: 40.9% 인플루엔자 백신 대조군: 42.5%).

·가장 빈번하게 보고된 예상된 국소 이상반응은 QIVc군에서는 압통(22.3%, 628명/2813명), 비 인플루엔자 백신 대조군은 홍반(27.3%, 760명/2786명)으로 보고하였으며, 가장 빈번하게 보고된 예상된 전신 이상반응은 자극과민성(QIVc: 21.2%, 595명/2813명), 비 인플루엔자 백신 대조군: 23.0%, 643명/2790명) 이었음.

·중등도 발열(≥39.0℃~<40℃)을 보고한 시험대상자의 비율은 낮았으며(QIVc: 1.9%, 비 인플루엔자 백신 대조군: 2.0%), 중증 발열 (≥40℃)을 보고한 시험대상자는 0.1%로 모두 낮았음. 예상된 국소 및 전신 이상반응은 모두 경도 또는 중등증이었고 대부분 지속시간은 3일 이내였고, 대부분 백신 접종 후 7일 이내 소실되었음.

<예상하지 못한 이상사례>

· 치료 기간(제1일~제29/57일) 동안 예상하지 못한 이상사례를 보고한 시험대상자의 비율(>1%에서 보고된 예상

하지 못한 이상사례)은 두 그룹 간 유사하였음(QIVc :42.5%, 1214명/2856명, 비 인플루엔자 백신 대조군 :45.4%, 1290명/2841명).

· 가장 빈번하게 보고된 예상하지 못한 이상사례는 상기도 감염(12.1%, 346명/2,856명), 비염(8.0%, 228명/2,856명)으로 보고하였고, 이 중 QIVc 군과 연관된 1% 이상 예상하지 못한 약물이상반응은 없었음.

· 전체 시험 기간 동안(제1일~시험종료까지), 인과관계 상관없이 모든 예상하지 못한 이상사례를 보고한 시험대상자의 비율(최소 1개 이상 예상하지 못한 이상사례)은 유사함(QIVc: 57.4%, 1,638명/2,856명, 비 인플루엔자 백신 대조군: 60.0%, 1,705명/2,841명). 이 중 이 백신(QIVc)과 연관이 있다고 보고한 이상사례는 4.2%(121명/2,856명)로 대부분 모두 경증 또는 중등도였음.

· 백신 접종 후 시험종료일(제1일~시험종료까지)까지의 중대한 이상사례는 QIVc 군에서 2.2%(64명/2,856명), 비 인플루엔자 백신 대조군에서 3.0%(84명/2,841명)로 보고되었으며, 비 인플루엔자 백신 대조군에서 1건의 폐렴만이 시험자에 의해 관련있음으로 보고되었으나 의뢰자는 관련없음으로 평가되었음(시험대상자의 임상 발현 등의 치료에 대한 반응이 지역사회에서 발생한 폐렴 진단과 일치).

· 두 백신(QIVc 및 비 인플루엔자 백신)을 접종한 시험대상자의 NOCD는 <1%로 보고 되었고, 시험 중도 철회를 초래한 이상사례를 보고한 3명은 모두 비 인플루엔자 백신 대조군이었음. 또한 ILI 발병 후 30일 이내 의학적으로 주의를 요하는 이상사례를 보고한 시험대상자의 비율은 두 그룹 간 비슷하였음(QIVc: 28.9%, 비 인플루엔자 백신 대조군: 32.6%).

· QIVc 군에서 1건(두개 뇌 손상), 비 인플루엔자 백신 대조군에서 2건(위장염 및 심폐정지)의 사망이 보고하였으나 시험 백신과 관련이 없는 것으로 평가되었음.

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 6개월에서 47개월의 소아에서 QIVc가 비 인플루엔자 백신 대조군에 비해 계절성 인플루엔자 바이러스주와 항원 일치 여부와 상관없이 RT-PCR로 확진된 모든 인플루엔자 A형/및 B형 인플루엔자 질환을 예방 또는 항원이 일치하는 A형/및 B형 바이러스에 의한 배양으로 확진된 인플루엔자 A형/및 B형 인플루엔자 질환을 예방하는데 있어 두 개 중 하나라도 입증되어 유효성을 입증하는 1차 목적을 충족하였음. aVE는 41.26% (97.98% CI의 LL이 21.55%, 즉, LL이 사전에 정의한 성공 기준인 0%를 초과함), 46.90% (97.5% CI의 LL이 19.19%, 즉, LL이 사전에 정의한 성공 기준인 0%를 초과함) 이었음.
- QIVc의 HI 또는 MN 항체 역가 파라미터(GMT, GMR, SCR) 평가를 통한 각 계절성 4개의 인플루엔자 백신 바이러스주에 대한 면역원성을 나타냈으며, 비 인플루엔자 대조 백신보다 높은 면역원성이 유도됨을 나타내었음.

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제3상 임상시험에서 안전성 평가 결과, 비 인플루엔자 백신 대조군과 유사한 경향을 보였음.
- 예상된 약물이상반응은 백신 접종 후 7일 동안, 예상하지 못한 이상사례는 백신 접종 후 28일 동안, 중대한 약물이상반응은 백신 접종 후 6개월 동안 수집되어 평가되었음.
- 예상하지 못한 이상사례를 보고한 시험대상자 비율은 시험 백신에서 42.5%(1,214명/2,856명), 대조 백신(비 인플루엔자 백신)에서 45.4%(1,290명/2,841명) 이었다. 이 중 가장 빈번하게 보고된 예상하지 못한 이상사례는 상기도 감염, 비염 등 순으로 나타났으며, 이 중 QIVc와 연관된 1% 이상 예상하지 못한 약물이상반응 및 중대한 약물이상반응은 보고되지 않아 임상적으로 허용되는 안전성 프로파일을 보였음.

6.6. 가교자료

- 해당사항 없음

6.7. 임상에 대한 심사자 의견

- 6개월에서 47개월 사이의 소아를 대상으로 비 인플루엔자 대조 백신과 비교하였을 때, 사전에 정의된 1차 유효성 평가 기준을 만족하였고, 안전성 측면에서 비 인플루엔자 대조 백신과 유사한 경향을 나타내어 제출한 임상시험자료를 근거하여 종합적으로 고려하였을 때, 신청한 허가사항(효능·효과, 용법·용량, 사용상의 주의사항)은 인정 가능할 것으로 사료됨.

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 유럽(2025. 01)에 6개월 이상의 소아 허가사항에 추가됨

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당사항 없음 (기허가 시 제출자료 갈음)

[붙임 2] 위해성관리계획 요약

□ 품목 개요

회사명	씨에스엘코리아(유)	**변경허가일**	2025.07.04.
제품명	플루셀박스쿼드프리필드시린지 (세포배양인플루엔자표면항원백신)	**위해성관리계획 번호 (버전, 날짜)**	Ver 1.4 (2025.03.)
주성분 및 함량	정제불활화인플루엔자바이러스 A형 2개, B형 2개 항원이 각각 15 ㎍씩 포함		
효능·효과	6개월 이상 소아 및 성인에서 이 백신에 함유된 인플루엔자 A형 바이러스들 및 인플루엔자 B형 바이러스들에 의해 유발되는 인플루엔자 질환의 예방		

□ 안전성 검토항목 및 조치계획

중요한 규명된 위해성	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
없음	해당 없음	해당 없음
중요한 잠재적 위해성	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
신경염	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적 의약품 감시활동 - 시판 후 조사계획	첨부문서 전문가용 설명자료
경련		
길랭-바레 증후군		
탈수초		
벨 마비		
면역 혈소판 감소증(ITP)		
예방접종 실패		
뇌염		전문가용 설명자료
혈관염		
중요한 부족 정보	**의약품 감시 계획**	**위해성 완화조치**
면역 저하 환자	·일반적인 의약품 감시활동 ·추가적 의약품 감시활동 - 시판 후 조사계획(4년, 600명)	첨부문서 전문가용 설명자료
기저 질환 환자		

※ 경고항: 없음